

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 47/12

A61K 47/32 A61P 5/24



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01816433.1

[43] 公开日 2004 年 1 月 7 日

[11] 公开号 CN1466467A

[22] 申请日 2001.8.29 [21] 申请号 01816433.1
[30] 优先权
[32] 2000.8.30 [33] US [31] 09/651,777
[32] 2000.11.1 [33] US [31] 09/703,753
[32] 2001.5.21 [33] US [31] 60/292,398
[86] 国际申请 PCT/US01/27199 2001.8.29
[87] 国际公布 WO02/17967 英 2002.3.7
[85] 进入国家阶段日期 2003.3.27
[71] 申请人 尤尼麦德制药公司
地址 美国伊利诺斯州
[72] 发明人 R·E·达德利

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所
代理人 李华英

权利要求书 1 页 说明书 33 页

[54] 发明名称 提高妇女睾酮和相关类固醇浓度的方法

[57] 摘要

本发明涉及治疗、预防或减小需要它们的雌性哺乳动物发展为睾酮缺乏症，或者与睾酮缺乏症关联或相关的症状的危险的方法、试剂盒、联合物和组合物。本发明还涉及一种将睾酮合成途径中的一种类固醇，例如睾酮，应用于需要它们的哺乳动物的方法。另外，这些方法、试剂盒、联合物和组合物可与其它在治疗、预防或减小发展为睾酮缺乏症危险上有效的药剂联合应用。这些方法、试剂盒、联合物和组合物也可与一种药理学有效量的雌激素，例如雌二醇联合应用。而且，这些方法、试剂盒、联合物和组合物可与药理学有效量的提高哺乳动物血清睾酮水平的另一种类固醇或药剂，例如甲基睾酮联合应用。

1、一种治疗、预防或减小需要它们的雌性哺乳动物发展为睾酮缺乏症危险的方法，包括将一种睾酮缺乏症有效量的透皮传送的药物可接受的睾酮合成途径中的类固醇应用于此雌性哺乳动物，其形式为一种水醇凝胶。

2、权利要求1的方法，其中类固醇至少为睾酮、雄甾烯二酮、雄甾烯二醇、脱氢表雄甾酮、泼尼松龙（prenenolone）或二氢睾酮中的一种。

3、权利要求2的方法，其中类固醇为睾酮。

4、权利要求1的方法，其中水醇凝胶还至少含有一种低级醇、渗透增强剂或增稠剂中的一种。

5、权利要求4的方法，其中低级醇至少为乙醇、或2-丙醇、或它们的混合物中的一种。

6、权利要求6的方法，其中增强剂为十四酸异丙酯。

7、权利要求6的方法，其中增稠剂为 CARBOPOL®。

提高妇女睾酮和相关类固醇浓度的方法

本发明的技术领域

本发明涉及应用一种水醇凝胶制剂，透皮传送有效量的睾酮的方法、试剂盒、联合物和组合物。

相关技术的描述

睾酮透皮制剂是一种有效的传送系统，它可使性腺机能减退男性的血清睾酮水平正常，防止出现临床症状，并对雄性激素不足的男性具有长期作用。可利用的睾酮透皮制剂包括，例如 TESTODERM®、TESTODERM® TTS 和 ANDRODERM®。也可获得其它制剂的睾酮，这些制剂包括可注射的那些制剂，例如 DEPO-TESTOSTERONE® (γ-环戊丙酸睾九甾酮) 和 DELATESTRYL BTG® (庚酸睾九甾酮)，或者为一种凝胶，例如伊利诺州 Deerfield 的 Unimed Pharmaceuticals, Inc. 销售的 ANDROGEL®，该公司是本申请的受让人。

在男性中，将透皮贴剂应用于阴囊皮肤或身体的其它部位。最近，一种 1% 睾酮凝胶已获批准应用于男性，而且其剂量具有灵活性，皮肤刺激性极小。这种凝胶的商品名称为 ANDROGEL®。但是，在美国所有目前可获得的睾酮透皮产品均被特别禁忌在妇女中应用。而且，目前在妇女中可应用的雄激素治疗形式，例如口服甲基睾酮、睾酮酯肌肉注射液或皮下睾酮植入物均不能使再生睾酮血清水平达到与每日基础水平一致。

A. 妇女的睾酮生理学

50 多年前已证实成年妇女雄性征类固醇在尿中的排泄。从那时起，生理学家和临床医师对人类女性睾酮和其它内源性雄性征激素的来源和生物学功能进行了研究，例如参见，Geist S. H., 人类女性中的

雄激素治疗, Clin. Endocrinol. 1941 ; 1: 154-161. 现在已知女性的卵巢和肾上腺均分泌雄激素。每个来源各分泌 50% (直接和通过前体)(参见, 例如, Abraham G. E., 月经周期中卵巢和肾上腺对外周雄激素的贡献, J. Clin. Endocrinol. Metab. 1974; 39: 340-346), 达 300 μ g 左右的睾酮, 这是健康"周期"女性每天所产生的(参见, 例如, Southren A. L., et al., 对影响男性睾酮代谢清除率的因素的进一步研究, J. Clin. Endocrinol. Metab. 1968 ; 28: 1105-1112)。在对过量雄激素产生的不良反应进行详细描述的同时, 这些不良反应发生于多囊卵巢综合征和某些产生雄激素的肿瘤(参见, 例如, Lobo R. A., 第 20 章: 不孕症、避孕和生殖内分泌学中的雄激素过量, 第三版, DR Mishell, V. Davajan and R. Lobo, 主编. Blackwell Scientific Publications, Boston. pp 422-446, 1991), 妇女中雄激素正常的生理作用却较少受到重视。如动物研究、男性生理学和雄激素水平低下妇女的症状中所推测的那样, 正常女性雄激素的主要生理作用包括, 但不限于, 对肌肉、皮肤、毛发和骨骼的合成代谢作用; 对红细胞生成的刺激作用; 对免疫功能的调节作用; 以及对情绪、健康和性功能的心理学作用。

另外, 内源性雄激素对阴毛的发育是重要的, 并且认为它可调节雌激素和孕激素对多种生殖靶组织的作用。还相信雄激素在调节泪腺的分泌功能上起重要的作用。

50%循环睾酮源自促黄体生成素控制下的卵巢膜细胞的直接分泌。另一半源自肾上腺雄激素前体脱氢表雄甾酮、雄甾烯二酮和硫酸脱氢表雄甾酮的外周转化。睾酮也可转化为二氢睾酮或雌二醇。因此, 睾酮既充当一种激素, 也充当一种前激素。

在血液中循环的睾酮 98%与蛋白结合。在女性中, 这种结合的 66%左右是与高亲和力性激素结合球蛋白结合。剩余 34%与白蛋白微弱地结合。因此, 大多数睾酮的测定可在临床实验室进行。在此应用的术语“游离”睾酮指血液中没有与蛋白结合的睾酮。在此应用的术语“总睾酮”或“睾酮”指游离睾酮加结合蛋白的睾酮。在此应用的术语“生物可应用的睾酮”指非性激素结合球蛋白结合睾酮, 并包括

与白蛋白弱结合的睾酮。这些与性激素结合球蛋白最紧密结合的类固醇的亲合力顺序是二氢睾酮>睾酮>雄甾烯二酮>雌激素。性激素结合球蛋白与二氢睾酮弱结合，而不是硫酸二氢睾酮。表 1 显示正常女性绝经前粗略估计的激素水平。

表 1: 正常女性绝经前的激素水平

激素	均值±标准差	中位数	范围
睾酮(nmol/L)	1.20±0.69	0.98	0.4-2.7
游离睾酮(pmol/L)	12.80±5.59	12.53	4.1-24.2
总睾酮的游离睾酮百分比	1.4±1.1	1.1	0.4-6.3
促黄体生成素(IU/L)	7.2±3.3	6.7	3.0-18.7
卵泡刺激素(IU/L)	4.7±3.6	4.2	1.5-21.4
性激素结合球蛋白(nmol/L)	66.1±22.7	71.0	17.8-114.0

但是，对是什么造成女性“睾酮缺乏”仍没有一致的认识，因为在历史上还不可能开发出可测量这样低激素水平的测定方法。尤其是测量游离或生物可利用睾酮水平时更是明显。所以，目前可利用的实验室评价，包括总的、游离和生物可利用血清睾酮水平的测定，仍没有广泛地应用于确定雄激素低下的女性。

B. 女性中雄激素的应用

与其它激素缺乏相比，临床上已极大地忽视了女性的睾酮缺乏的实际存在。然而，仍存在十分明确的患者人群，这些患者的雄激素产量明显不足，并且已对其相关的症状学进行了描述，这些人群包括，例如卵巢切除/子宫切除的年轻女性，接受雌激素替代治疗的绝经后的女性，口服避孕药的女性，肾上腺机能不全的女性，皮质类固醇引起的肾上腺抑制的女性，以及艾滋病病毒阳性的女性。

尽管正常女性和睾酮缺乏女性应用睾酮均具有明显的益处，但几乎所有的供人使用的睾酮传送制剂都是为性腺机能低下的男性设计的，他们与睾酮缺乏的女性相比需要相当大量的睾酮。结果，这些制

剂和装置不适于需要低剂量睾酮的女性。例如，睾酮酯的肌肉注射液是男性雄激素替代的常用剂型，但它对于女性是不适用的，因为在注射后的前 2-3 天睾酮水平明显升高。而且，应用这种睾酮后许多女性报告痤疮增多和偶发的阴蒂增大。接受注射治疗的患者经常抱怨用药过程痛苦，并可引起局部皮肤反应。

因为已经显示出增加睾酮浓度可改变性行为 and 性欲，研究者已经研究了将睾酮传送给男性的方法。这些方法包括肌肉注射(43%)、口服替代(24%)、小丸植入物(23%)和透皮贴剂(10%)。这些方法的总结见表 2。

表 2: 各种睾酮制剂的应用方式和剂量		
制剂	应用途径	完全替代剂量
临床应用		
庚酸睾酮	肌肉注射	200-250mg/2-3 周
γ -环戊丙酸睾酮	肌肉注射	200mg/2 周
十一酸睾酮	口服	2-4 粒 40 mg 胶囊/天
透皮睾酮贴剂	阴囊皮肤	1 贴/天
透皮睾酮贴剂	非阴囊皮肤	1 或 2 个系统/天
透皮睾酮植入物	植在腹部皮肤下	3-6 个 200mg 植入物/6 个月
开发中		
环糊精睾酮	舌下	2.5-5.0 mg, 每天 2 次
十一酸睾酮	肌肉注射	1000 mg/8-10 周
buciclate 睾酮	肌肉注射	1000 mg/12-16 周
睾酮微球	肌肉注射	315 mg, 11 周
废弃		
17 α -甲基睾酮	口服	25-50 mg/天
氟甲睾酮	舌下	10-25 mg /天
	口服	10-20 mg /天

但是，目前可用于女性的睾酮替代产品没有一个在美国获准用于此处所述的女性睾酮缺乏的慢性治疗。另外，现在可口服应用的甲基睾酮产品不再被推荐为男性性腺机能低下的睾酮替代方法，例如参见，Gooren L. J. G. 和 Polderman K. H., 雄激素的安全性。睾酮：作用、不足、替代。E. Nieschlag 和 H. M. Behre 主编, Springer-Verlag, Heidelberg, p. 136 (1990)。制备的长效可注射的睾酮酯，诸如庚酸酯或 γ -环戊丙酸酯，是用于男性大剂量给药的（例如 200-300 mg），并且产生超生理激素水平，甚至当以较低的剂量应用于女性时（例如 50-100 mg）也出现此情况（例如参见，Sherwin B. B. 和 Gelfand M. M., 外科性绝经中雌激素和/或雄激素胃肠外给药的特异性症状反应，Am. J. Obstet. Gynecol. 1985; 151: 153-160）。以前曾试验性地应用过睾酮植入物，它在女性中也可产生超生理激素水平，例如参见 Burger H. G. 等, 使用雌二醇-睾酮植入物控制持续绝经症状：临床、脂质和激素结果，Maturitas 1984; 6: 351-358。与这些产品相关的超生理雄激素水平已经在某些患者中产生了男性化副作用，例如参见 Burger H. G. 等, (1984)。例如也可参见，Sherwin B. B. 和 Gelfand M. M., (1985)。例如也可参见 Urman B. 等, 与雄激素-雌激素联合替代治疗相关的血清睾酮增高、多毛症和男性化，Obstet. Gynecol., 1991 ; 7: 595-598。

如上所述，ESTRATEST®是口服片剂形式的甲基睾酮和酯化雌激素的一种联合剂，它是美国最常用的治疗女性的雄激素产品。但是目前，它被批准的适应症仅仅是用于治疗某些患者不能单独用雌激素改善的与绝经相关的中度至重度血管舒缩症状。高于性腺机能低下男性建议剂量的甲基睾酮的药理学剂量也已用于治疗女性的乳腺癌。但是，口服给药在患者中产生不相称的睾酮水平和不可预知的吸收方式 (Buckler 1998)。而且，因为肝脏对此制剂进行代谢，所以存在肝毒性的危险，更不必说首过代谢。

在局麻下插入腹壁中的睾酮小丸植入物(50 mg 或 100 mg 睾酮)已与雌激素小丸植入物联合应用许多年了。植入后大约 1 个月睾酮水平达到峰值，然后在 5 或 6 月时返回至基线水平。睾酮水平升高，特征

是确实地升高，而在几个月后下降，并且在此期间存在明显的个体差异。另外，植入需要外科手术，许多男性和女性不希望忍受这种手术。例如在性腺机能低下的男性中，植入治疗包括挤出(8.5%)、出血(2.3%)或感染(0.6%)的危险。

由于存在与注射、口服和植入睾酮传送方法相关的困难，研究者最近开始试验更易控制的释放制剂，它可将稳定的和生理学睾酮水平传送给女性。在过去的 10 年里，雌二醇透皮传送已被认为是一种安全的，生理学上的，并且患者易接受的用于女性的雌激素替代治疗方法。最近在美国和欧洲可获得采用粘合剂基质技术的第二代雌二醇贴剂。现在基质技术可透皮将生理量的睾酮单独给药，以治疗女性雄激素不足。当上述患者人群睾酮产量的不足大约为 50% 时，所设计的透皮系统可传送每天正常睾酮产量的一半左右，或者是每天约 150 μ g。已在女性中成功地应用了基于基质技术的透皮睾酮给药，以治疗艾滋病消瘦和卵巢切除术后女性性功能障碍。

已对两种用于女性的睾酮贴剂进行了临床研究。Buckler 及其同事对一种睾酮贴剂进行了研究(Ethical Pharmaceuticals, UK)，它每天可传送 840、1100、3000 μ g 睾酮，在前腹壁应用 2 周，但是没有公开这种贴剂的组成(Buckler 1998)。另一种贴剂，TMTDS 贴剂(Watson Laboratories, Salt Lake City, UT)是一种半透明的贴剂，其表面积为 18cm²，它应用脱水山梨醇一油酸酯充当渗透增强剂，并在不含醇的基质中应用低变应性丙烯酸粘合剂。每片贴剂的睾酮平均含量为 4.1 mg。设计的每个贴剂传送睾酮的计划速率是在 3 至 4 天的使用期中每天 150g 睾酮。因此，TMTDS 贴剂每周应用 2 次(Javanbakht 等 2000)。

在临床研究报告含睾酮的贴剂通过一种控释机理可升高女性睾酮浓度的同时，这种贴剂却没有剂量的灵活性。而且，它们的可视性对许多女性来说在审美方面没有吸引力，而且还存在可能脱落的趋势，尤其是在严格的体育运动时。

因此，由于这些和其它的原因，在本技术领域，提供一种有效的透皮给药睾酮制剂，以例如一种凝胶、软膏或霜剂的形式直接应用

于女性皮肤治疗睾酮缺乏症，是困难而又非常需要的。

本发明的详细描述

虽然本发明可用许多不同的形式实施，但在此仅对几个特殊的实施方式进行讨论，应当理解的是，本公开说明书仅仅是本发明原理的一个例证，而且不是要将本发明限制在这些举例说明的实施方式中。

在本发明特别对睾酮举例说明的地方，应当理解的是，如果需要，在睾酮合成途径中的任意其它类固醇可全部或部分替代这里描述的方法、试剂盒、联合物和组合物中的睾酮。在本发明特别对甲基睾酮举例说明的地方，应当理解的是，如果需要，在性激素结合球蛋白合成中的任意其它抑制剂可全部或部分替代这里描述的方法、试剂盒、联合物和组合物中的甲基睾酮。在本发明特别对雌二醇举例说明的地方，应当理解的是，如果需要，任意其它雌激素可全部或部分替代这里描述的方法、试剂盒、联合物和组合物中的雌二醇。

本发明涉及的方法、试剂盒、联合物和组合物是用于治疗、预防或减少需要它们的雌性哺乳动物发展为睾酮缺乏症，或是与睾酮缺乏症关联或相关的症状的危险。此方法包括将睾酮缺乏症有效量的睾酮合成途径中的类固醇，例如睾酮，透皮应用于雌性哺乳动物。本发明包括的方法是一旦睾酮缺乏症临床表现明显时，可逆转、停止或减缓睾酮缺乏症的进展，或者治疗睾酮缺乏症关联或相关的症状。患者可能在用药时已经具有睾酮缺乏症，或者有发展为睾酮缺乏症的危险。本发明还包括一种将睾酮合成途径中的类固醇，例如睾酮，应用于需要它们的哺乳动物的方法。本方法包括将对睾酮缺乏症有效量的一种透皮传送组合物应用于哺乳动物，此组合物包括一种睾酮合成途径中药物可接受的类固醇，例如睾酮；一种或多种低级醇，诸如乙醇或异丙醇；渗透增强剂；增稠剂；以及水。本发明的方法、试剂盒、联合物和组合物还包括药物组合物，此组合物含有一种对睾酮缺乏症有效量的睾酮。在一个实施方式中，将这种睾酮组合物制备为一种水醇凝胶。在另一个实施方式中，此凝胶包括睾酮；一种或多种低级醇，诸

亚甲基-孕酮、17 α -羟基孕酮、17 α -羟基孕酮己酸酯、美屈孕酮、甲羟孕酮、甲地孕酮乙酸酯、甲烯雌醇、炔诺酮、炔诺酮乙酸酯、异炔诺酮、诺孕酮、炔炔诺酯、甲基炔诺酮、诺孕烯酮、19-去甲睾酮、乙烯去甲睾酮、喷他孕酮、孕酮、普美孕酮、奎孕酮和群孕酮；以及所有这些化合物的盐、酯、酰胺、对映异构体、异构体、互变异构体、前药和衍生物。(根据 The Merck Index, Merck & Co. Rahway, N. J. (1998)提供的目录)。可应用上述类固醇的联合剂。

在一个实施方式中，将睾酮制备为一种水醇凝胶。在另一个实施方式中，此凝胶含有睾酮；一种或多种低级醇，诸如乙醇或异丙醇；渗透增强剂；增稠剂和水。另外，此凝胶可选择地包括盐、酯、酰胺、对映异构体、异构体、互变异构体、前药或者睾酮的衍生物，还包括软化剂、稳定剂、抗菌剂、香味和推进剂。

说明性地，本发明的某些制剂将约 0.01 g 至 100.0 g 的睾酮或其等效物，按剂量单位传送给患者。在本发明的另一个实施方式中，此制剂将约 0.1 g 至 10.0 g 的睾酮，或其等效物，按照剂量单位传送给患者。在本发明的再一个实施方式中，本发明的制剂将约 0.17 g 至约 0.5 g 睾酮，或其等效物，按照剂量单位传送给患者。在本发明的再一个实施方式中，本发明的制剂将约 0.25 g 睾酮，或其等效物，按照剂量单位传送给患者。因此，例如制备为一天一次给药的单剂量单位的睾酮凝胶含有约 0.17 g、或约 0.25 g、或约 0.5 g 睾酮，而制备为一周一次给药的单剂量单位的凝胶分别含有约 1.19g、或约 1.75 g、或约 3.50g 睾酮。

在一个实施方式中，此制剂为一种凝胶，它由下面的物质组成，量为近似值。

表 3: 睾酮的组合物

凝胶

物质	每 100g 凝胶中的量(w/w)
睾酮	1.0 g
Carbopol 980	0.90 g
十四酸异丙酯	0.50 g
0.1 N NaOH	4.72 g
乙醇(95% w/w)	72.5 g*
净化水 (qsf)	100 g

*等于 67 g 的乙醇

将这种凝胶擦在大腿上端外侧和臀部的清洁干燥的皮肤上，一天一次。使用后，让此凝胶晾干。患者冲洗她自己的手。这种凝胶的应用使升高的睾酮水平达到所要求的与正常女性相似的药动学特征。因此这种凝胶可用于治疗女性的许多病症或疾病。

可通过男性睾酮凝胶的药动学评价获得睾酮凝胶证明的靶传送率。下面表 4 是不同量的凝胶应用于上部躯干后，男性平均血清浓度 (Cavg) 的均值。

表 4

应用睾酮凝胶 1% 后男性平均血清睾酮浓度的均值和每天传送率

剂量(μL) (克)	Cavg 均值 (ng/dL)	每天传送率 (μg/天) ^a
5.0	555 (±225)	3330
7.5	601 (±309)	3606
10.0	713 (±209)	4278

^a 睾酮每天的代谢清除率 = 600 L/天

根据男性中获得的结果，剂量为 0.5g 的睾酮凝胶每天传送大约 300μg 的睾酮。

进行说明地, 对于一个成年女性, 每天应用的睾酮缺乏症有效量的睾酮传送到血清, 每天睾酮典型地约为 100 μ g 至 150 μ g, 至 300 μ g。因此, 为了使血清睾酮水平达 100 μ g 左右, 需要应用的 RELIBRA™ (申请人的女性应用的凝胶产品的商标) 约为 0.17 g/天, 它可将约 1.7 mg/天的睾酮传送到皮肤, 其中约 0.1 mg 吸收; 或者为了使血清睾酮水平达 150 μ g 左右, 需要应用的 RELIBRA™ 约为 0.25 g/天, 它可将约 2.5 mg/天的睾酮传送到皮肤, 其中约 0.15 mg 吸收; 或者为了使血清睾酮水平达 300 μ g 左右, 需要应用的 RELIBRA™ 约为 0.5 g/天, 它可将约 5.0 mg/天的睾酮传送到皮肤, 其中约 0.3 mg 吸收。

本领域的熟练技术人员将能领会到这种制剂的组成在量上是可以改变的, 但是这种改变需要在本发明的精神和范围内。例如, 这种组合物可含有约 0.01 至 100.0 g 睾酮、约 0.1 至 5.0 g Carbopol、约 0.1 至 5.0 g 十四酸异丙酯和约 30.0 至 98 g 乙醇。

本说明书中所用的术语“约”指“近似”; 而且术语“约”的应用提示剂量略微超出所举例的范围也可能是有效和安全的, 并且这种剂量也包括在本发明权利要求的范围内。

在此所用的惯用语“药物可接受的”指这种修饰的术语适用于一种药品。药物可接受的阳离子包括金属离子和有机离子。更优选的金属离子包括, 但不限于适宜的碱金属盐、碱土金属盐和其它生理可接受的金属离子。典型的离子包括常见原子价的铝、钙、锂、镁、钾、钠和锌。优选的有机离子包括质子化三价胺和四价铵阳离子, 它们部分包括三甲胺、二乙胺、N,N'-二苄基乙烯二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(正-甲葡萄糖胺)和普鲁卡因。典型的药物可接受的酸包括, 但不限于盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸、甲磺酸、醋酸、甲酸、酒石酸、马来酸、苹果酸、柠檬酸、异柠檬酸、琥珀酸、乳酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、丙酮酸、草乙酸、富马酸、丙酸、天门冬氨酸、谷氨酸、苯甲酸等等。

惯用语“渗透增强剂”指可促进药物传送过皮肤的一种药剂。这些药剂也可称为促进剂、辅助剂和吸收促进剂, 并在此将它们统称为

“增强剂”：这些药剂包括不同作用机理的那些药剂，它们具有提高药物溶解度和扩散性的功能，以及它们可通过改变角质层保持水分的能力、软化皮肤、改善皮肤渗透性、充当渗透助剂或毛囊开启剂、或改变诸如边界层的皮肤状态而增强透皮吸收作用。本发明的渗透增强剂是一种脂肪酸的功能衍生物，它包括脂肪酸的等排变型，或者一种脂肪酸或其等排变型的羧基功能基的非酸衍生物。在一个实施方式中，一种脂肪酸的功能衍生物为一种不饱和链烷酸，其中-COOH基是被其一种功能衍生物取代，诸如醇、多元醇、酰胺及其取代衍生物。术语“脂肪酸”指具有4至24个碳原子的脂肪酸。

非限制的渗透增强剂的实例包括C8-C22脂肪酸，诸如异硬脂酸、辛酸和油酸；C8-C22脂肪醇，诸如油醇和月桂醇；C8-C22脂肪酸的低级烷基酯，诸如油酸乙酯、十四酸异丙酯、硬脂酸丁酯和月桂酸甲酯；C6-C22二元酸的二（低级）烷基酯，诸如己二酸二异丙酯；C8-C22脂肪酸的单酸甘油酯，诸如单月桂酸甘油酯；四氢糠醇聚乙二醇醚；聚乙二醇、丙二醇；2-(2-乙氧乙氧基)乙醇；二甘醇一甲基醚；聚环氧乙烷的烷芳醚；聚环氧乙烷一甲基醚；聚环氧乙烷二甲基醚；二甲亚砜；甘油；乙酸乙酯；乙酰醋酸酯；正-烷基吡咯烷酮和萜烯。

在此所用的增稠剂包括阴离子聚合物，诸如聚丙烯酸（CARBOPOL®，由B. F. Goodrich Specialty Polymers and Chemicals Division of Cleveland, Ohio生产）、羧甲基纤维素等等。另外的增稠剂、增强剂和助剂通常可在《Remington's 药学和实践》，Meade Publishing Co., 《美国药典/国家处方集》中发现。

在此所用时，术语“低级醇”，或单独或联合使用的，均指一种含1个至约6个碳原子的直链或支链醇部分。在一个实施方式中，此低级醇含有1个至约4个碳原子，而在另一个实施方式中，此低级醇含有2个至约3个碳原子。这种醇部分的实例包括甲醇、乙醇、正-丙醇、异丙醇、正-丁醇、异丁醇、仲丁醇和叔丁醇。

在此应用时，术语“低级烷基”，或单独或联合使用的，均指一种含1个至约6个碳原子的直链或支链烷基。在一个实施方式中，此低

级烷基含有 1 个至约 4 个碳原子。这种基的实例包括甲基、乙基、正-丙基、异丙基、正-丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基。

在此所用的术语“治疗”或“治疗”指对哺乳动物的与雄激素不足或睾酮缺乏相关的病症、疾患或疾病，它包括，但不限于，预防可能患有这种病症、疾患或疾病，但尚未诊断的哺乳动物发生这种病症、疾患或疾病；抑制这种病症、疾患或疾病，例如阻止这种病症、疾患或疾病的发展；减轻这种病症、疾患或疾病，例如使这种病症、疾患或疾病消退；或者减轻这种疾病或疾患引起的病症，例如停止这种疾病或疾患的症状。

与睾酮缺乏病症、疾患或疾病相关的术语“预防”或“预防”意思是如果没有一个人患病，则不出现睾酮缺乏病症、疾患或疾病的发展；或者如果睾酮缺乏病症、疾患或疾病已经发展了，则不让睾酮缺乏病症、疾患或疾病进一步发展。

惯用语“睾酮缺乏症”指由于内源性睾酮产量不足，在哺乳动物中发生的一种病症、疾患或疾病。在女性中，这种病症、疾患或疾病包括，但不限于，性腺机能减退、性机能障碍、性欲减退、血胆固醇过多、心电图异常、血管舒缩症状、糖尿病性视网膜病、高血糖、高胰岛素血症、低胰岛素血症、身体脂肪百分比升高、高血压、肥胖、骨质疏松症、骨质稀少、阴道干涩、阴道壁变薄、绝经综合征和潮热、认知机能障碍、心血管病、阿耳茨海默病、痴呆、白内障和宫颈癌、子宫癌或乳腺癌。

几种因素可引起女性睾酮产量的下降，包括，但不限于，口服避孕药的使用；外科手术，例如子宫切除（子宫切除术），或者两卵巢其中之一切除（卵巢切除术/卵巢切除术）；绝经后女性雌激素的替代治疗；早熟卵巢衰竭；肾上腺机能障碍，例如，原发性肾上腺机能不全；皮质类固醇诱导的肾上腺抑制；全垂体机能减退和慢性疾病，诸如系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、艾滋病病毒（HIV）感染、慢性阻塞性肺病和终末期肾病。

与女性睾酮缺乏相关的生理学和心理学疾患包括，例如，性欲和

性行为减退、骨矿物密度和相关标记下降、身体成分减少、艾滋病病毒消瘦综合征、认知减退、心情和自尊心下降、肌肉质量和性能减退、经前综合征和自身免疫性疾病。

“睾酮缺乏症作用”或“睾酮缺乏症有效量”是要限定睾酮的量，这个量是治疗或预防哺乳动物睾酮缺乏症，或者将与哺乳动物睾酮缺乏症关联或相关的一种或多种症状减轻到某种程度所需要的。在女性中，这包括，但不限于，使性腺机能减退正常化；改善性机能障碍；提高性欲；使胆固醇水平正常化；使患者异常心电图正常化和改善血管舒缩的症状；改善糖尿病视网膜病及降低糖尿病患者胰岛素的需求量；降低身体脂肪的百分比；使血糖水平正常；减少心血管病的危险因素，包括使高血压正常化和治疗肥胖；预防骨质疏松症、骨质稀少、阴道干涩和阴道壁变薄；减轻绝经后症状和潮热；改善认知机能障碍；治疗、预防或减少心血管病、阿耳茨海默病、痴呆和白内障的发作；以及治疗、预防或减少宫颈癌、子宫癌或乳腺癌的危险。

以“睾酮缺乏症有效量”来应用本发明组合物。这是指睾酮浓度达到这样高，以便在应用透皮传送的制剂期间传送治疗水平的药物。这种传送依赖于许多变量，包括应用单剂量单位的时段、例如睾酮等治疗药物自这种凝胶中的流率、应用部位的表面面积等。根据用和不用增强剂时药物通过凝胶和通过皮肤的流率，可试验性地确定治疗药物必需的量。然而，可以理解到本发明治疗药物对任意特殊患者的特殊剂量水平依赖于各种因素，包括所用特殊化合物的活性；患者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食；给药时间；排泄率；药物联合物；以及所治疗特殊疾患的严重性和给药形式。通常可滴定治疗剂量，以优化安全性和有效性。典型地，体外和/或体内试验的量效关系在开始时可为患者用药的适宜剂量提供指导。按照本发明，动物模型的研究通常可为治疗绝经的有效剂量提供指导。按照治疗方案，应当理解到，给药的剂量将依赖于几个因素，包括所应用的特殊药物、给药途径、特殊患者的病症等。通常来说，要求应用一定量的这种化合物，这个量对获得与体外有效浓度相等的血清水平是有效的。因此，

发现一种化合物例如在 10 ng/ml 下证明具有体外活性，则要求这种药物的用量可有效地使其体内浓度达到 10 ng/ml 左右。本领域熟练技术人员熟知这些参数的测定。这些需要考虑的地方，以及有效的制剂和给药步骤，是本领域技术人员所熟知的，而且标准教科书中均有描述。

为了测量和测定传送给受试者的睾酮的睾酮缺乏有效量，可应用标准分析技术测量血清睾酮浓度。通过最近验证的高度灵敏的平衡渗析法测量游离血清睾酮水平，这种方法讨论于 Sinha-Hikim 等的一种灵敏的平衡渗析法在测定健康周期女性和 HIV 感染女性的游离睾酮水平中的应用，83 J. CLINICAL ENDOCRINOLOGY & METABOLISM 1312-18. (1998)，在此将其引用作为参考。

在此应用的惯用语“雄激素缺乏”或“睾酮缺乏”可互相替换使用，它们指受试者游离睾酮的血清水平低于相同年龄健康女性的平均血清水平。正常周期女性每天产生大约 300 μ g 睾酮。她们睾酮总血清水平通常约在 20 ng/dL 至 80 ng/dL，平均约为 40 ng/dL。在健康年轻女性中，例如，平均游离睾酮水平通常约为 3.6 pg/mL。但是，几种因素对游离和总睾酮血清水平均可产生影响。例如，在规律排卵的女性中，在月经周期中间第三期期间血浆睾酮水平存在小而明显的升高。但是，黄体期和卵泡期期间的平均睾酮水平(1.2 nmol/L 或 33 ng/dL)和平均游离睾酮水平(12.8 pmol/L 或 3.6 pg/mL)没有明显的差异。另外，在 30 岁后睾酮产量连续下降，以致 60 岁女性的血清睾酮水平仅为 30 岁年轻女性水平的 50%。尽管游离睾酮的百分率通常不随年龄变化，但已经观察到游离睾酮的绝对下降。这种下降不是在绝经时突然发生的，而是逐渐而连续不断地进行的，这是肾上腺和卵巢雄激素产量与年龄相关的下降的结果。因此在接近绝经前的年龄，女性开始表现出与绝经关联的症状。绝经后睾酮的下降是卵巢衰竭、肾分泌下降和外周转换等联合作用的结果。还有，例如，卵巢切除术后，睾酮浓度下降 50% 左右。在相关医学领域从业的普通内科医师均清楚睾酮缺乏的诊断。

然而，患者人群容易确定，其睾酮产量明显下降，而且已对其相

关的症状学进行了描述，并且认为这个人群符合本发明的范围。

用本发明治疗的患者包括有发展为睾酮缺乏症危险的那些患者，或者是目前存在睾酮缺乏症的患者。在相关医学领域从业的普通医师清楚标准的睾酮缺乏症的危险因素。确定存在一个或多个危险因素的患者（这些因素是本领域已知的有发展为睾酮缺乏症危险因素的因素），以及已经存在睾酮缺乏症的人均包括在被认为具有睾酮缺乏症事件的危险人群中。

另外，本发明期待的方法、试剂盒、联合物和组合物用于治疗女性的睾酮缺乏，这包括睾酮产量不足的女性，或者用于临床上与睾酮产量不足相关的关联症状学明确的地方。这包括，例如，卵巢切除/子宫切除的女性、绝经后雌激素替代治疗的女性、口服避孕药的女性、卵巢切除术的女性、早熟卵巢衰竭的女性、肾上腺机能障碍的女性、皮质类固醇导致肾上腺抑制的女性、全垂体机能减退的女性、原发性肾上腺机能不全的女性、以及具有慢性疾病的女性，这些慢性病例如为系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、艾滋病病毒感染、慢性阻塞性肺病和肾病末期等。

在本发明的一个实施方式中，这些方法、试剂盒、联合物和组合物用于治疗接受外科手术的女性，包括，例如双侧卵巢切除术加子宫切除术，而且特别是其手术是在自然绝经之前的较小岁数进行的女性。仅在美国，每年大于 250000 的女性接受卵巢切除术/子宫切除术的联合治疗，并且其睾酮产量明显不足。典型地，卵巢切除的女性血清睾酮水平与手术前水平相比下降 50%，但是在某些病例中其水平还可保持在正常的参考范围中（大约 20-80 ng/dL）。雌激素和孕酮水平主要依赖于卵巢的分泌，卵巢切除术后它们也明显下降。这种多激素缺乏状态的结果与血管舒缩症状、高转移骨质疏松症和女性性功能障碍相关。虽然雌激素替代治疗是卵巢切除和子宫切除女性血管舒缩症状和骨质疏松症的标准治疗，但是对于女性性功能障碍或雌激素替代治疗对骨代谢的作用仍没有提出伴随应用睾酮治疗。认为这些女性符合本发明的范围。

在本发明的另一个实施方式中，这些方法、试剂盒、联合物和组合物用于治疗绝经后的女性。与卵巢切除状态相比，绝经后卵巢可在其基质组织中继续合成睾酮，其合成率不是必然低于绝经前。在某些绝经后女性中，睾酮水平出现升高，这是基质对升高的促黄体生成激素水平反应的结果，而在其他女性中睾酮水平下降，或是保持不变。因为雌激素替代治疗降低促黄体生成激素水平，预期接受雌激素替代治疗的绝经后女性的卵巢睾酮分泌将会下降。应用口服雌激素替代治疗制剂，性激素结合球蛋白水平的伴随升高可使睾酮水平的下降变得不明显，性激素结合球蛋白可降低睾酮清除率。但是，发现接受口服雌激素替代治疗的绝经后女性的游离和/或生物可利用的睾酮水平更低。尽管尚未就透皮雌激素替代治疗对绝经后女性雄激素/促黄体生成素的状态的作用进行研究，但也可预期到总的和游离睾酮水平出现下降，这与促黄体生成激素水平的下降相关联。因为许多绝经后女性表现出女性性功能障碍的症状，雌激素替代治疗不能改善这些症状，所以相信睾酮缺乏是一种起作用的因素，并且这组女性将符合本发明的范围。

在本发明的另一个实施方式中，这些方法、试剂盒、联合物和组合物用于治疗应用口服避孕药的女性。口服避孕是青年中最常用的避孕方法，而且总共约 46% 的性行为人群使用口服避孕法。最常见的口服避孕药的种类含有雌激素和孕激素，而且证明它们的有效率约为 99%。因此，几乎有一半的绝经前女性（< 44 岁）都潜在地服用口服避孕药。与健康“周期”女性相比，用含雌激素的口服避孕药治疗的女性的睾酮水平明显低下，特别是当在正常周期的排卵前期时相比更明显，此时睾酮的水平最高。这个结果是由口服避孕药产生的促黄体生成素抑制造成的，而且与上述雌激素替代治疗的结果相似。低下的睾酮水平影响知觉的精神性欲方面，并且可能与应用口服避孕药的某些女性性欲降低的临床表现相关。

在本发明的另一个实施方式中，这些方法、试剂盒、联合物和组合物用于治疗通过手术、化学方法、放射疗法或促性腺激素释放激素

拮抗剂进行卵巢切除术的女性。这种外科手术导致卵巢雄激素产量下降。

在本发明的另一个实施方式中，这些方法、试剂盒、联合物和组合物用于治疗患有早熟卵巢衰竭的女性。早熟卵巢衰竭，诸如与特纳综合征或自身免疫或自发性卵巢损害关联的那些情况，是与睾酮产量减少相关的。

在本发明的另一个实施方式中，这些方法、试剂盒、联合物和组合物用于治疗肾上腺功能减退的女性。肾上腺功能减退可由各种原因引起，它代表睾酮产量可能下降约 50% 的另一类患者。原发性肾上腺皮质缺乏症，或者阿狄森氏病，是一种罕见的内分泌疾病，它有多种病原，包括结核和真菌感染。女性中估计的流行率约为 5/100000。由于糖皮质和盐皮质激素分泌不足，阿狄森氏病可对生命造成威胁。尽管许多研究者已经注意到相关的睾酮缺乏，但常常忽略了替代治疗。因为促肾上腺皮质激素是肾上腺雄激素产生的主要刺激物，促肾上腺皮质激素分泌不足也可导致女性的睾酮缺乏。这可由垂体疾病或外科手术引起，例如继发性肾上腺皮质缺乏，或者是外源性皮质类固醇应用的一个药理结果。外源性皮质类固醇可抑制促肾上腺皮质激素的分泌。

在本发明的一个实施方式中，这些方法、试剂盒、联合物和组合物用于治疗应用慢性皮质类固醇治疗的女性。慢性皮质类固醇治疗用于许多疾病，包括类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、斯耶格伦氏综合征、移植的免疫抑制、哮喘等。因此，皮质类固醇诱导的肾上腺抑制可代表最大的一组肾上腺雄激素产量不足的患者。雄激素不足被认为是皮质类固醇诱导的骨质疏松症的一个影响因素。通过刺激骨形成（成骨细胞活性），睾酮替代对绝经前女性皮质类固醇诱导的骨质疏松症的治疗是有益的，而且对绝经后女性的雌激素替代治疗是有益的。在患有诸如类风湿性关节炎和系统性红斑狼疮的自身免疫性疾病的女性中，睾酮缺乏可助于自身抗体产生的潜在趋势，这在各种自身免疫疾病的动物模型中已经发现。因此睾酮替代可助于改善自身免疫疾病

的进程。尽管考虑到了这些，但在治疗皮质类固醇抑制的女性中睾酮替代潜在的治疗益处已被极大地忽视。

在本发明的另一个实施方式中，这些方法、试剂盒、联合物和组合物用于治疗全垂体机能减退的女性。任意原因引起的全垂体机能减退伴随严重的睾酮缺乏，这是因为卵巢和肾上腺两者雄激素分泌紊乱引起的。

在本发明的另一个实施方式中，这些方法、试剂盒、联合物和组合物用于治疗患有原发性肾上腺机能不全的女性。原发性肾上腺机能不全与睾酮缺乏关联。

在本发明的一个实施方式中，这些方法、试剂盒、联合物和组合物用于治疗患有慢性疾病的女性。女性的慢性疾病伴随循环睾酮浓度的降低。糖皮质激素的应用通过对促肾上腺皮质激素的分泌的抑制作用而抑制肾上腺雄激素的生成。另外，糖皮质激素也在下丘脑-垂体-卵巢轴的各水平具有抑制作用。

在本发明的另一个实施方式中，这些方法、试剂盒、联合物和组合物用于治疗 HIV 阳性女性。睾酮缺乏在 HIV 阳性男性中较常见，与其相比，不知是否 HIV 阳性女性的睾酮也缺乏。经闭在艾滋病（AIDS）的女性中增多，它可能是卵巢类固醇生成减少的一种表现。艾滋病患者的肾上腺功能也可由于巨细胞病毒感染、结核病和/或真菌感染而下降。甲地孕酮乙酸酯是一种促孕药物，它用于刺激 HIV 感染者的食欲，它抑制促性腺激素，并且相信它可降低女性的睾酮水平，这与它在男性中的作用相似。另外，HIV 阳性女性口服避孕药的使用也使睾酮水平下降，这些与上述正常女性中的描述相同。生理睾酮替代可用作一种合成代谢药物，它可治疗/预防消瘦的症状，并提高女性的生活质量。

本发明的这些方法、试剂盒、联合物和组合物也用于治疗许多与女性睾酮缺乏的生理学和心理学指标，而且包括，例如，增强性欲和改善性行为 and 性机能障碍；提高骨矿物密度和相关标记；改善身体成分；预防 HIV 消瘦症状；改善认知能力；改善情绪和自尊；提高肌肉

质量和性能；治疗月经前综合征；以及治疗自身免疫性疾病。

在本发明的一个实施方式中，这些方法、试剂盒、联合物和组合物用于治疗女性的性欲。睾酮浓度明显影响女性性欲。经过过去近十年的几个相关研究，发现睾酮水平越高，则性逃避越少、性满足越多、性思维越丰富、性欲活动的发动越多、性兴趣和性渴望的水平越高、性欲活动的期待越多。最近，在一组 HIV 阳性的女性中发现性渴望和睾酮相关联。

在本发明的一个实施方式中，这些方法、试剂盒、联合物和组合物用于治疗女性的性行为。研究显示睾酮影响女性的性行为。相关研究发现睾酮与较高的性唤醒（通过对色情电影的血管充血反应而测定）、手淫频率的增加、性交频率的增加、以及大量的性伴侣相关联。其它相关研究也表明睾酮与阴道萎缩相关联。

在本发明的另一个实施方式中，这些方法、试剂盒、联合物和组合物用于治疗女性性机能障碍。外科性绝经，即剖腹子宫切除术和双侧输卵管卵巢切除术，在自然绝经前进行，可导致大量女性的女性性机能障碍综合征，常规雌激素替代治疗不能缓解它，这种综合征的性成分包括性欲下降、唤醒下降和达到高潮的能力减小。心理学成分包括精力下降、情绪压抑和健康感觉的普遍下降。这些通常可与典型的雌激素缺乏症状相辨别，其症状是阴道萎缩、润滑下降、潮热和情绪化倾向，这些对未接受适量雌激素替代治疗的绝经女性的性功能和心理健康产生副作用。与雌激素缺乏不同，这种综合征的激素基础是睾酮缺乏的状态，此状态是由于卵巢的睾酮及其前体的生成缺失造成的。

在一项研究中，用一种透皮贴剂评价手术引起绝经后性功能损害女性中睾酮的作用。75 名女性，31 至 56 岁，均进行了卵巢切除术和子宫切除术，她们接受共轭马雌激素（至少 0.625 mg/天，口服），然后按随机顺序，每人每天均透皮应用 150 μ g 睾酮和 300 μ g 睾酮，进行 12 周。结果测定包括女性性功能简要指数（BISF）的计分、心理学健康指数（PGWI）、以及通过电话完成的性功能日记。血清游离睾酮浓度的均值(\pm SD)从安慰剂治疗期间的 1.2 ± 0.8 pg/mL 分别增长到用 160

和 300 μ g 睾酮/天治疗期间的 3.9 ± 2.4 pg/mL 和 4.9 ± 4.8 pg/mL (正常范围为 1.3 至 6.8 pg/mL)。尽管安慰剂的反应是可进行评估的, 但高剂量的睾酮引起女性性功能简要指数中性活动和快感-高潮频率计分的进一步升高(两者均与安慰剂对照 $P = 0.03$)。在较高的剂量下, 具有性幻想、手淫或进行性交往, 至少一周一次的女性的百分比增长至基线的 2 至 3 倍。积极的健康、情绪抑郁和心理学健康指数的混合计分也在高剂量下得到改善(与安慰剂对照, 分别为 $P = 0.04$ 和 $P = 0.04$), 但电话日记的计分没有显著的增长。

在本发明的另一个实施方式中, 睾酮治疗与雌激素治疗联合应用。研究已经表明, 与单独应用雌激素或安慰剂的治疗相比, 睾酮和雌激素替代引起性渴望、性幻想的频率、性唤醒和性交或高潮频率的增长, 报告显示接受雌激素加睾酮的女性与单独接受雌激素的女性相比, 性欲、活动性、满意、快感、幻想、高潮和关联增长的更多。用马雌激素和甲基睾酮治疗引起手淫快感的报告显著增多。用雌激素和甲基睾酮的治疗类似地引起性兴趣的增长。最近, 已经发现卵巢切除术后女性的透皮睾酮治疗改善了性功能和心理上的健康。期望如果不应用雌激素, 单独应用睾酮将会具有治疗价值。例如, 睾酮治疗与安慰剂相比, 下丘脑性闭经的女性阴道血管充血升高。

在本发明的另一个实施方式中, 这些方法、试剂盒、联合物和组合物用于治疗女性的骨密度下降。女性中与睾酮治疗相关的另一个生理学指标是骨矿物密度下降。几个相关研究表明睾酮浓度增高与骨矿物密度最高相关联。已经发现女性中生理可接受的睾酮水平越高, 则远端桡骨中骨矿物密度越高。多囊卵巢综合征的女性颈骨矿物密度与游离睾酮水平正相关。身体上部骨矿物密度与睾酮显著相关。在一项骨质疏松症危险因素的前瞻性研究中, 对招募的女性进行性激素浓度和骨矿物密度的交叉分析, 并发现睾酮和骨矿物密度之间存在显著的正相关。另一项研究涉及年龄分层的 304 名女性, 发现骨矿物密度和睾酮之间存在一个关联系数, 显示于下面表 5 中。

表 5: 睾酮与骨矿物密度之间的相关系数*

	总睾酮	生物可利用的睾酮
全身	0.22	0.22
侧棘	0.27	0.29
近端股骨	0.25	0.30
桡骨	0.27	0.28

*Khosla S. et al., J Clin Endocrinol Metab. 1998 Jul ; 83 (7): 2266-74.

与治疗性欲和性行为一样，睾酮经常与雌激素联合应用，以预防骨丢失或增加骨矿物密度。例如，在一项交叉研究中，发现皮下雌二醇(75 mg)和睾酮(100 mg)在绝经后的女性中可预防骨质疏松症，并保持正常骨矿物密度。在另一项研究中比较绝经后女性单独应用雌激素和雌激素加雄激素治疗的作用。单一雌激素组骨形成的血清标记降低，而雌激素和睾酮联合治疗的女性骨形成标记升高。类似地，已经显示出带有植入小丸的雌激素和睾酮替代治疗增加骨质超过雌激素单独植入，在脊柱中增加骨矿物密度达 5.7%，在股骨颈区域增加达 5.2%。雌激素和甲基睾酮的治疗相似地增加脊柱和髌骨矿物密度。还报道了口服应用雌激素和甲基睾酮可预防骨丢失和增加脊柱和髌骨的骨矿物密度。

在本发明的另一个实施方式中，这些方法、试剂盒、联合物和组合物用于治疗女性的身体成分。睾酮已经与改善女性的身体成分联系起来。睾酮与体重指数正相关，而且外源性性激素影响肥胖绝经后女性的身体成分和局部身体脂肪的分布。其它研究者发现应用雌激素-睾酮并行治疗的绝经后女性不含脂肪的物质增多，脂肪物质与不含脂肪的物质的比率下降。因此，给正常妇女或患有雄激素缺乏症的妇女施用睾酮对身体成分有治疗改善作用。

在本发明的另一个实施方式中，这些方法、试剂盒、联合物和组合物用于治疗或预防女性的艾滋病消瘦综合征。近来，研究者发现将

睾酮用于感染艾滋病病毒的女性，可治疗或预防艾滋病消瘦综合征。应用一种示踪模拟方法，已经发现HIV感染女性中游离睾酮水平较低。例如，一种贴剂中的睾酮替代疗法传送150 μ g/天的睾酮给HIV感染女性，12周后它可使体重增加4%。另外，可改善患者的生存质量。因此，睾酮治疗可用作预防艾滋病或相关疾病的女性消瘦的一种方法。

在本发明的另一个实施方式中，这些方法、试剂盒、联合物和组合物用于治疗或预防女性短期和长期记忆，以及其它高级认知功能。性类固醇对短期和长期记忆以及其它高级认知功能是重要的。卵巢切除术后，接受雌激素加睾酮治疗的绝经后女性在两个短期记忆试验，一个长期记忆试验和一个逻辑推理试验中的得分较高。已经报道睾酮的应用与视觉-空间功能和言语能力改善相关联。高睾酮水平的女性在特殊/数学任务上的得分高于睾酮浓度低的女性。微心理状态检查得分越高的女性，其平均总的和生物可利用的睾酮浓度明显地越高。睾酮水平也与言语流畅相关。并行的雌激素给药可优化睾酮治疗对认知参数的效益。例如，皮下植入雌二醇(40 mg)和睾酮(100 mg)已经表现出浓度的升高。

在本发明的一个实施方式中，这些方法、试剂盒、联合物和组合物用于治疗或预防女性情绪或自尊障碍。与女性睾酮血清水平相关的指标是情绪和自尊。接受雌激素和睾酮两者治疗的绝经女性与仅单独应用雌激素的女性相比更沉着镇静、兴高采烈和精力旺盛。类似地，睾酮浓度与自尊正相关。因此，期望睾酮治疗单独应用或与雌激素联合应用时将改善情绪。

在本发明的另一个实施方式中，这些方法、试剂盒、联合物和组合物用于增加女性肌肉的大小和性能。雄激素和合成代谢类固醇早已用于增加男性肌肉的大小和性能。研究者最近还发现睾酮是一个增加多囊卵巢综合征的女性肌肉大小的重要决定因素。因此，睾酮用于正常或睾酮缺乏的女性可改善肌肉质量和性能。

上述许多症状符合常被认为是经前综合征(PMS)的症状。已经报道，患有经前综合征的女性与对照组相比，整个月经周期的睾酮水平

通常较低。目前在英国和澳大利亚睾酮替代用作经前综合征的一种治疗。用雌二醇/睾酮植入治疗经前综合征可改善性欲、性愉悦和疲倦。因此，期待本发明的这些方法、试剂盒、联合物和组合物可用于治疗女性经前综合征，尤其是与雌激素联合应用。

本发明的一个实施方式中，这些方法、试剂盒、联合物和组合物用于抑制女性细胞介导免疫和体液免疫反应。雄激素对细胞介导和体液免疫反应两者均可抑制。许多研究者主张女性升高的睾酮水平是对抗诸如类风湿性关节炎的自身免疫性疾病的保护剂。因此期望睾酮治疗可有效地治疗患有这种疾病的女性。

可通过标准药学方法测定本发明治疗药物的毒性和疗效，例如，测定 LD_{50} (总体 50% 致死的剂量) 和 ED_{50} (总体 50% 有疗效的剂量)。毒性和疗效剂量比率是治疗指数，并且它可以 LD_{50}/ED_{50} 比率来表示。优选显示出治疗感应大的化合物。尽管可应用具有毒副作用的化合物，但为了使潜在的对未感染细胞的损害最小化，而减小副作用，应当谨慎地设计使这些化合物靶向要作用组织的位点的传送系统。

如果需要，本发明的活性剂可以盐、酯、酰胺、对映异构体、互变异构体、前药、衍生物等等的形式给药，其条件是这种盐、酯、酰胺、对映异构体、异构体、互变异构体、前药或衍生物在药理学上是适宜的，即在本发明的方法、试剂盒、联合物和组合物中是有效的。可应用合成有机化学领域中熟练技术人员已知的标准方法制备这种活性剂的盐、酯、酰胺、对映异构体、异构体、互变异构体、前药和其它衍生物，而且这些方法例如 J. March 在第 4 版《高级有机化学：反应、机理和结构》(纽约：Wiley-Interscience, 1992) 中描述的那些。例如，应用常规方法，由游离碱制备酸加成盐，而且包括与一种适宜的酸反应。通常，将碱形式的药物溶于一种极性有机溶剂中，诸如甲醇或乙醇中，并将酸加入其中。所得盐或者沉淀，或者通过加入少量的极性溶剂可将其从溶液中取出。制备酸加成盐的适宜酸既包括有机酸，也包括无机酸。有机酸例如为乙酸、丙酸、糖酵解酸、丙酮酸、草酸、苹果酸、丙二酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲

酸、肉桂酸、杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、p-甲苯磺酞酸、水杨酸等等。无机酸例如为盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等等。通过用一种适宜的碱，可将一种酸加成盐再转变为游离碱。此处活性剂的特别优选的酸加成盐是卤化盐，诸如可用盐酸或氢溴酸进行制备。这里特别优选的碱盐是碱金属盐，例如钠盐和铜盐。酯的制备涉及羟基和/或羧基的官能作用，它们可存在于此药物的分子结构中。典型地，这些酯是游离醇基的酰基取代衍生物，即一部分衍生自式为 RCOOH 的羧酸，其中 R 为烷基，并且优选为低级烷基。如果需要，通过应用常规氢解或水解方法，可将酯再转变为游离酸。也可用本领域技术人员已知的技术或有关文献中描述的技术制备酰胺和前药。例如，可用适宜的胺反应物，由酯制备酰胺，或者通过与氨或一种低级烷基胺反应，由一种酐或一种酸氯化物制备它们。典型地，通过一部分的共价连接制备前药，这样产生一种化合物，此化合物是治疗无活性的，直到一种个体代谢系统对其修改。

可将本发明治疗剂配制为一种至少含有一种治疗剂的单个药物组合物，或者是独立的复合药物组合物，其中各组合物至少含有一种治疗剂。本发明的药物组合物包括含有至少一种治疗剂的那些组合物，配制的此治疗剂是用于透皮给药的。透皮给药包括透皮传送系统，此系统包括贴剂、凝胶、带和霜，并可含有赋形剂，诸如醇、渗透增强剂和增稠剂，以及稳定剂（例如丙二醇、胆盐和氨基酸），亲水聚合物（例如，polycarbophil 和聚乙烯吡咯烷酮）和粘合剂和增粘剂（例如，聚异丁烯、硅酮基粘合剂、丙烯酸盐和聚丁烯）。

然后本发明的治疗剂可以剂量单位制剂的形式透皮给药，此制剂需要时可含有常用无毒的药物可接受的载体、辅助剂和赋形剂。本发明的化合物可通过常规可采用的，与药物联合应用的方法给药，既可作为单个治疗化合物，也可作为一种治疗化合物的联合物。

可通过任意方法应用本发明的组合物，以治疗、预防或减小哺乳动物发展为睾酮缺乏症的危险，其方法可使这些化合物与身体作用位点接触，这些作用位点例如在哺乳动物的回肠、血浆或肝脏中。

另外，本发明的方法、试剂盒、联合物和组合物可选择地包括盐、润肤剂、稳定剂、抗菌剂、香料和推进剂。

在本发明的另一个实施方式中，将治疗剂置于含有睾酮的试剂盒或包装中。要说明的是，这种试剂盒或包装含有剂型适于透皮给药的睾酮，例如一种凝胶或一种贴剂，其含量为药物的适宜剂量。本发明的治疗剂可包装在试剂盒或包装中，其中每天（或其它周期的）的剂量已设定好，适于连续或同时给药。

本发明还提供的试剂盒或包装含有大量剂量单位，适于连续性地每天给药，每个剂量单位含有至少一种本发明的治疗剂。应用此药物传送系统可利于此治疗组合物任意不同实施方式的应用。在一个实施方式中，此系统含有大量供每天或每周透皮给药的剂量。此试剂盒或包装还含有一套供患者使用的说明。

本发明的方法、试剂盒、联合物和组合物也可用于与另一种可提高哺乳动物的睾酮水平的类固醇或药剂的“联合治疗”；或者如上所述，与一种雌激素联合应用。

在本发明的方法、试剂盒、联合物和组合物中使用的提高哺乳动物睾酮水平的一类类固醇或药剂包括抑制性激素结合球蛋白合成的化合物。性激素结合球蛋白是一种血清蛋白，已知它与睾酮和雌二醇结合，影响这些激素的生物活性。对抑制性激素结合球蛋白合成的有益的特殊化合物包括，但不限于甲基睾酮和氟甲睾酮，以及这些化合物的所有盐、酯、酰胺、对映体异构体、异构体、互变异构体、前药和衍生物。现在可获得各种制剂的甲基睾酮，包括可口服的制剂，例如 ANDROID® 和 TESTRED®。现在也可获得各种制剂的氟甲睾酮，包括可口服制剂，例如 HALOSTESTTN®。可应用上述化合物的联合物。

尽管不希望受到理论的约束，但相信甲基睾酮可降低与性激素结合球蛋白类似的内源性蛋白的肝脏合成。这种合成下降使性激素结合球蛋白的血液浓度下降，而性激素结合球蛋白是内源性激素运输的主要方法。性激素结合球蛋白降低随后引起在受体上结合的游离激素浓度的升高。一种雄激素，例如睾酮或一种雌激素，例如雌二醇的透皮

给药绕过首过代谢，并且可提供一种升高血流中激素浓度的方法。因此，当其用于联合物时，甲基睾酮和透皮给药的睾酮（和任选的雌二醇）产生一种更强的治疗作用，并提供一种升高血流中激素浓度的方法。甲基睾酮和睾酮（和任选的雌二醇）产生的治疗作用比每个单独使用更大，这是因为激素结合能力下降与激素生物利用度升高结合，产生了更高的游离激素浓度而引起的。这种游离激素浓度升高可由睾酮单独产生。

在本发明的另一个实施方式中，可与这些方法、试剂盒、联合物和组合物联合应用的雌激素是自然存在的雌激素 17 β -雌二醇（ β -雌二醇；1,3,5(10)-雌三烯-3,17 β -二醇）。可应用其它雌激素类固醇激素部分或完全替代 17 β -雌二醇，例如，一种生物学相容的酯，而且它们可有效地透皮吸收。雌二醇酯例如可为雌二醇-3,17-二乙酸酯；雌二醇-3-乙酸酯；雌二醇-17-乙酸酯；雌二醇-3,17-二戊酸酯；雌二醇-3-戊酸酯；雌二醇-17-戊酸酯；3-单、17-单和 3,17-二丙酸酯，相应的 γ -环戊丙酸酯、庚酸酯、苯甲酸酯等酯；乙炔雌二醇；雌酮和其它的雌激素类固醇，以及可透皮给药的它们的盐、对映异构体、异构体、互变异构体、前药及衍生物。可用于本发明方法、试剂盒、联合物和组合物的其它与雌激素相关的化合物包括，但不限于共轭雌激素（包括雌酮硫酸盐、马烯雌酮和 17- α -二氢马烯雌酮）、雌二醇戊酸酯、雌三醇、雌酮、雌酮硫酸盐、estropipate、乙炔雌二醇、美雌醇，以及这些化合物所有的盐、酯、酰胺、对映异构体、异构体、互变异构体、前药及衍生物。

目前可获得雌激素的各种制剂，包括，但不限于可获得的霜剂、子宫托、阴道环、阴道片、透皮制剂、凝胶和口服片剂。阴道霜实例包括 PREMARIN®（共轭雌激素）、ORTHO DIENOSTEROL®（双烯雌酚）及 OVESTIN®（雌三醇）。可获得的子宫托制剂包括 ORTHO-GYNEST®（雌三醇）和 TAMPOVAGAN®（己烯雌酚）。阴道环制剂的实例为 ESTRING®（雌二醇），阴道片的实例为 VAGIFEM®（雌二醇）。可获得的含有雌二醇的透皮雌激素制剂包括 ERC ALORA®、CLIMARA®、DERMESTRIL®、ESTRADERM®、

ESTRADERM® TTS、**ESTRADERM® MX**、**EVOREL®**、**FEMATRIX®**、**FEMPATCH®**、**FEMSEVEN®**、**MENOREST®**、**PROGYNOVA® TS** 和 **VIVELLE®**。含有雌二醇的雌激素凝胶包括 **ESTRAGEL** (申请人正在开发)和 **SANDRENA®**。也可将雌二醇配制为一种可利用的植入小丸, 例如 **ESTRADIOL IMPLANT®**。片剂制剂包括 **PREMARIN®** (共轭雌激素)、**ESTRATAB®** (酯化雌激素)、**ESTRATEST®** (酯化雌激素、甲基睾酮)、**MEANEST®** (酯化雌激素)、**CLIMAGEST®**(雌二醇)、**CLIMAVAL®** (雌二醇)、**ELLESTE SOLO®** (雌二醇)、**ESTRACE®** (雌二醇)、**PROGYNOVA®** (雌二醇)、**ZUMENON®** (雌二醇)、**HORMONEN®**(雌二醇、雌酮、雌三醇)、**HARMOEN®** (雌酮)、**OGEN®** (estropipate) 和 **ORTHO-EST®** (estropipate)。

可应用上述雌激素的联合物。

在一个实施方式中, 将雌激素配制在一种水醇凝胶中, 以进行透皮给药。这种凝胶含有一种或多种低级醇, 渗透增强剂、增稠剂和水。另外, 这种雌激素凝胶可选择地包括盐、润肤剂、稳定剂、抗菌剂、香料和推进剂。

例如, 雌激素凝胶由下列表 6 中的物质组成, 量为大约值。

表 6: ESTRAGEL 的组成	
物质	每 100 g 凝胶的量(w/w)
17-β-雌二醇	0.06 g
Carbopol 980	1.0 g
三乙醇胺	1.35 g
乙醇(95% w/w)	(59 ml)
净化水(qsf)	100 g

本领域的技术人员将会理解到在符合本发明的精神和范围的情况

下，这种制剂的组成可以在量上进行改变。例如，此组合物可含有约 0.1 至 10.0g 雌二醇、约 0.1 至 5.0g CARBOPOL、约 0.1 至 5.0g 三乙醇胺和约 30.0 至 98.0g 乙醇。

惯用语“联合治疗”包括一种在睾酮合成途径中的类固醇与另一个增加哺乳动物睾酮水平的类固醇或药剂联合应用，或者与一种雌激素联合应用，它是一种特殊治疗方案中的一部分，这种治疗方案是要从这些治疗剂的共同作用中为哺乳动物睾酮缺乏症的治疗提供一种有益的作用。此组合物有益的作用包括，但不限于，药动学或药效学的共同作用，这是由治疗剂联合应用产生的。组合物中的这些治疗剂的应用进行一段规定的时间（根据所选择的组合物，通常为分钟、小时、天、周、月或年）。“联合治疗”一般不要包括两种或多种作为单一治疗方案部分的这些治疗剂的应用偶然随机地产生本发明的组合物。“联合治疗”是要包括这些治疗剂以一种连续的方式应用，即其中每种治疗剂在不同的时间给药，以及这些治疗剂或者至少其中两种治疗剂以一种大体同时进行的方式给药。例如，通过将其中每种治疗剂具有固定比例的单凝胶应用于受试者，或者将每种治疗剂的多个或单胶囊、片剂或凝胶应用于受试者，可实现大体同时的给药。可通过适宜的途径完成每种治疗剂的连续或大体同时的给药，这些途径包括，但不限于口服、透皮、静脉内、肌肉内和通过粘膜组织直接吸收。治疗剂的给药可通过相同途径或不同的途径。例如，所选择组合物的第一治疗剂可口服给药，此组合物中的其它治疗剂可透皮给药。可选择地，例如所有治疗剂可透皮给药，或者所有的治疗剂可静脉内给药，或者所有治疗剂可肌肉内给药，或者所有治疗剂可通过粘膜组织直接吸收给药。治疗剂给药的顺序不是非常严格。“联合治疗”也可包括按上述治疗剂与其它生物活性成分进一步联合应用，这些生物活性成分诸如，但不限于改善性行为的药剂，以及与非药物治疗联合应用，诸如，但不限于外科手术。

构成联合治疗的治疗化合物可为一种联合的剂型，或者为单独剂型，要求用于大体同时口服给药。构成联合治疗的治疗化合物也

可连续给药，其中任一治疗化合物是通过一种需要两步给药的方案给药。因此，一种方案可需要治疗化合物的顺序给药，同时单独的活性剂间隔给药。多次给药之间的时间例如可为几分钟至几小时至几天，这依赖于各种治疗化合物的性质，诸如治疗化合物的效能、溶解度、生物利用度、血浆半衰期和动力学特征，还依赖于食物摄入的作用和患者的年龄和状况。靶分子浓度 24 小时生理节奏的变化也可决定最佳的给药间隔。联合治疗的治疗化合物不论是同时给药、大体同时给药或是顺序给药，都可涉及一种需要一个治疗化合物通过口服给药，而另一个治疗化合物通过透皮给药的方案。不论联合治疗的治疗化合物是口服、喷雾吸入、直肠、局部、颊部（例如舌下）或非胃肠（例如皮下、肌内、静脉内和真皮内注射、或者输注技术）给药，不论是分开还是一起给药，每种治疗化合物都将包括在一种药物可接受的赋形剂、稀释剂或其它制剂成分的适宜的药物制剂中。上面已给出含有这种治疗化合物的适宜的药物可接受制剂的实例。另外，例如药物制剂讨论于 Hoover, John E. 的《Remington's 药理学》，Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975。另一种药物制剂的讨论可见于 Liberman, H. A. 和 Lachman, L., Eds. 的《药物剂型》，Marcel Decker, New York, N. Y., 1980。

下面的实施例对本发明进行进一步的举例说明，不应当将它们理解为是对本发明的任何限制。在下面的实施例中，假定正常周期女性每天产生大约 300 μ g 睾酮，她们的血清睾酮水平一般约在 20 ng/dL 至 80 ng/dL 之间，平均约为 40 ng/dL。绝经前女性的双侧卵巢切除术使睾酮产量下降约 50%，平均总血清水平约为 20 ng/dL。从生理学角度看，例如经受女性性功能障碍的手术绝经女性中，睾酮治疗可替代丧失的每天约 150 μ g 的卵巢睾酮产量，并使睾酮及其活性雄激素代谢物二氢睾酮(DHT)恢复至它们原先正常生理范围内的水平。

下面的实施例是本发明的举例，并不是要对本发明进行任何限制。

实施例

实施例 1 双侧卵巢切除术后女性的睾酮给药

在本发明的一个实施方式中，这些方法、试剂盒、联合物和组合物包含一种透皮传送睾酮制剂。在这个实施例中，将睾酮配制为一种上面表 3 描述的透皮给药的凝胶(RELIBRA)。

在一个预示的实施例中，随机选择进行双侧卵巢切除术的 24 名绝经前女性接受：(a) 0.17 g/天 RELIBRA，它向皮肤传送 1.7 mg/天睾酮，约 0.1mg 吸收，进行 30 天；或(b) 0.25 g/天 RELIBRA，它向皮肤传送 2.5 mg/天睾酮，约 0.15mg 吸收，进行 30 天；或(c) 0.5 g/天 RELIBRA，它向皮肤传送 5.0 mg/天睾酮，约 0.3mg 吸收，进行 30 天；或(d)一种含安慰剂的凝胶，进行 30 天。将这种凝胶擦在大腿上部外侧和臀部的干燥清洁皮肤上，一天一次。给药后，让凝胶晾干。患者冲洗自己的手。

申请人预期到，从生理学角度看，所有的试验数据将表明在女性性功能障碍方面的改善超过安慰剂。因此申请人预期 RELIBRA 与安慰剂相比，可用于改善进行双侧卵巢切除术的绝经前女性的女性性功能障碍。

实施例 2 双侧卵巢切除术后女性睾酮和甲基睾酮的给药

在本发明的一个实施方式中，这些方法、试剂盒、联合物和组合物包括一种透皮传送的睾酮制剂和一种口服传送的甲基睾酮制剂。在此实施例中，睾酮配制为上面表 3 所述的透皮给药的一种凝胶(RELIBRA)，甲基睾酮配制为一种口服给药的胶囊，其每剂量单位含有 10mg 甲基睾酮。

在一个预示的实施例中，随机选择进行双侧卵巢切除术的 24 名绝经前女性接受每天口服 10mg 或 50mg 甲基睾酮，进行 30 天，同时加上：(a) 0.17 g/天 RELIBRA，它向皮肤传送 1.7 mg/天睾酮，约 0.1mg 吸收，进行 30 天；或(b) 0.25 g/天 RELIBRA，它向皮肤传送 2.5 mg/天睾酮，约 0.15mg 吸收，进行 30 天；或(c) 0.5 g/天 RELIBRA，它向皮肤传送 5.0 mg/天睾酮，约 0.3mg 吸收，进行 30 天；或(d)一种含安

慰剂的凝胶，进行 30 天。将这种凝胶擦在大腿上部外侧和臀部的干燥清洁皮肤上，一天一次。给药后，让凝胶晾干。患者冲洗自己的手。

申请人预期到，从生理学角度看，所有的试验数据将表明在女性性功能障碍方面的改善超过安慰剂。因此申请人预期 RELIBRA 和甲基睾酮联合应用与安慰剂相比，可用于改善进行双侧卵巢切除手术的绝经前女性的女性性功能障碍。

实施例 3 双侧卵巢切除术后女性睾酮和雌激素的给药

在本发明的一个实施方式中，这些方法、试剂盒、联合物和组合物包括一种透皮传送的睾酮制剂，以及一种非口服传送的雌激素。在此实施例中，睾酮配制为上面表 3 所述的透皮给药的一种凝胶 (RELIBRA)，雌激素配制为上面表 5 所述的一种透皮给药的凝胶 (ESTRAGEL)。

在一个预示的实施例中，随机选择进行双侧卵巢切除手术的 24 名绝经前女性接受每天应用 5g 或 10g ESTRAGEL，进行 30 天，同时加上：(a) 0.17 g/天 RELIBRA，它向皮肤传送 1.7 mg/天睾酮，约 0.1mg 吸收，进行 30 天；或(b) 0.25 g/天 RELIBRA，它向皮肤传送 2.5 mg/天睾酮，约 0.15mg 吸收，进行 30 天；或(c) 0.5 g/天 RELIBRA，它向皮肤传送 5.0 mg/天睾酮，约 0.3mg 吸收，进行 30 天；或(d)一种含安慰剂的凝胶，进行 30 天。将这种凝胶擦在大腿上部外侧和臀部的干燥清洁皮肤上，一天一次。给药后，让凝胶晾干。患者冲洗自己的手。

申请人预期到，从生理学角度看，所有的试验数据将表明在女性性功能障碍方面的改善超过安慰剂。因此申请人预期 RELIBRA 和雌二醇联合应用与安慰剂相比，可用于改善进行双侧卵巢切除手术的绝经前女性的女性性功能障碍。

实施例 4 睾酮和雌激素联合物凝胶

物质	量(w/w) /100g 凝胶
睾酮	1.0g (或约 0.5g)
17- β -雌二醇	0.06g (或约 0.10g)
Carbopol 980	1.0g
三乙醇胺	1.35g
十四酸异丙酯	0.50g
0.1 N NaOH	4.72g
乙醇(95% w/w)	72.5g
净化水(qsf)	100g

将此凝胶擦在大腿上部外侧和臀部的干燥清洁皮肤上，一天一次。给药后，让凝胶晾干。患者冲洗自己的手。此凝胶的应用使睾酮水平升高，具有与正常女性相似的药代动力学特征。因此这种凝胶用于治疗许多女性的病症和疾病。

本申请中所有引用的参考资料的内容在此明确地合并在参考文献中。除非另作说明，本发明的实现将应用药理学和药剂学的常用技术，它们符合本领域的技术范围。

尽管本发明对特殊实施方式和实施例进行了描述，然而应当理解到在不背离本发明范围的情况下，应用本发明概念的其它实施方式也是可能的。本发明对权利要求部分，以及符合下面原理的真正精神和范围的任意和所有修改、变化或同等物进行了规定。